

胞内存在着类似于细胞周期的关卡机制,细胞凋亡的调控信号转导系统最终要通过对关卡的调控发挥作用。各种不同细胞系的细胞凋亡关卡及其阈值有差异,因此对细胞外同一信号分子的反应也就不同,导致肿瘤细胞对放疗或敏感或耐受<sup>[23]</sup>。

显而易见,诱导细胞凋亡的调控机制是多方面的,许多问题亟待解决。随着对肿瘤和肿瘤耐放疗的分子生物学机理逐渐深入的探讨和了解,同时采用包括免疫治疗、基因治疗在内的多种肿瘤治疗手段的综合运用,对于提高临床肿瘤放射治疗的效果及肿瘤患者的预后具有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- 1 Frankfurt QS et al. *Int J Cancer*, 1994; 59: 217
- 2 Arndt J. *Cell*, 1997; 88: 323
- 3 Lowe SW et al. *Science*, 1994; 266: 807
- 4 Chang EH et al. *Arch Otolaryngol Head Neck*

- Surg*, 1997; 123: 507
- 5 Kyprianou N et al. *Anticancer Res*, 1998; 18 (2A): 897
- 6 Safran H et al. *Cancer*, 1996; 78: 1203
- 7 Yang E et al. *Blood*, 1996; 88: 386
- 8 Reed JC et al. *Semin Hematol*, 1997; 34: 9
- 9 Weller M et al. *J Clin Invest*, 1996; 95: 2633
- 10 Zhan Q et al. *Oncogene*, 1996; 13: 2287
- 11 黄 海等. *中华肿瘤杂志*, 1998; 20: 245
- 12 Hermeking H et al. *Science*, 1994; 265: 2091
- 13 Mothersill C et al. *Radiat Res*, 1997; 147: 156
- 14 Bedi A et al. *Blood*, 1995; 86: 1148
- 15 Ishii H et al. *Am J Hematol*, 1997; 55: 46
- 16 Su IJ et al. *Br J Hematol*, 1993; 85: 826
- 17 Blagosklonny MV et al. *Cancer Res*, 1996; 56: 1851
- 18 Michael JM et al. *Cancer Res*, 1997; 57: 3600
- 19 Butterfield L et al. *J Biol Chem*, 1997; 272: 10110
- 20 Wan CY et al. *Science*, 1996; 274: 784
- 21 Allan DJ et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 62: 145
- 22 Russell J et al. *Cancer Res*, 1995; 55: 4915
- 23 Oltvai ZN et al. *Cell*, 1994; 79: 189

(收稿日期: 1998-10-13)

## 基因组不稳定性与辐射致癌的分子机理

中国医学科学院 放射医学研究所(天津, 300192) 穆传杰 周继文综述 王继先审核  
中国协和医科大学

**摘 要:** 简要论述辐射诱发基因组不稳定性的形成及癌变的基本过程,影响基因组不稳定性及癌变的主要分子机制,如 DNA 修复机制、细胞周期进程调控机制、抑癌基因及原癌基因突变与基因组不稳定性形成及癌变的关系。

**关键词:** 基因组不稳定性 辐射致癌

基因组稳定性保证细胞过程的平衡及遗传的连续性。当自发或诱发细胞 DNA 突变或基因组不稳定性时,正常细胞过程失去平衡,并导致严重的生物学后果。目前认为,能使细胞获得高于正常情况下积累的稳定性突变的任何一种状态均称为基因组不稳定性,既可表现在基因水平上,也可表现在染色体或细胞水平上,最终使细胞内稳定性突变不断积累而导致癌变。因此,基因组不稳定性

是癌变过程的早期阶段,而癌症则是基因组不稳定性延续的表型表现。

### 1 基因组不稳定性的形成及癌变的基本过程<sup>[1-2]</sup>

当正常细胞受照射时,电离辐射的能量沉积在基因组 DNA 上,形成局部多部位损伤,产生多种类型的 DNA 损伤,包括单链和双链断裂、碱基及核糖的损伤,此外由于自由

基的生成,间接地引起不同类型的损伤。受损细胞的命运有三:一是死亡和凋亡;二是 DNA 的损伤得以修复;三是受损的 DNA 没有得到修复,基因组不稳定性形成。

正常细胞内存在一系列的保持细胞过程平衡的分子机制,包括 DNA 修复复制机制、细胞周期进程调控机制及与此有关的所有分子机制,由于这些机制的存在,使大部分受辐射损伤的 DNA 得以修复。在受损的存活细胞中,当原发性分子损伤发生在编码修复酶及与细胞增殖和细胞周期调控有关蛋白的基因时,受损 DNA 得不到修复而被错误地复制,修复基因、周期素、周期素依赖性激酶(CDKs)及其抑制基因发生突变或异常表达,导致基因组不稳定性形成,原癌基因及肿瘤抑制基因发生突变,致使癌症发生。

## 2 影响基因组不稳定性及癌变过程的因素

### 2.1 修复基因的改变<sup>[3~7]</sup>

DNA 修复是所有生物学过程的基础,是保证遗传稳定性的重要途径。在正常情况下,受损的 DNA 可以得到修复,而修复缺陷或修复基因功能异常是导致基因组不稳定性的关键的第一步。在真核细胞内,主要的修复途径有①酶逆转修复:无须移出或替代已损伤的碱基,是由一种称为光裂合酶催化的光化修复;②复制后修复:错配修复(MMR)是其中的一种,MMR 不仅能校正碱基错配和其它的复制错误,而且能影响细胞对某些 DNA 损伤剂的反应;③核酸切除修复(NER):NER 能修复许多类型的 DNA 损伤,包括加合物的形成、链的断裂、交联、环丁啶二聚体以及碱基错配等。NER 的主要步骤是:DNA 损伤的识别;受损 DNA 双重(5'-3'端)切入;移出异常碱基片段;新链合成填补裂隙;新链联接。参与 NER 过程的蛋白有 20 余种,着色性干皮病基因互补组 A(XPA)参入早期 DNA 损伤的识别,XPA 的谷氨酸残基的延伸对结合切除修复交叉互补基因 1

(ERCC1)是必须的,XPA 可结合 XPF-ERCC1(ERCC4-ERCC1)二聚体及复制蛋白 ASSB 上,后者结合在损伤部位,XPB 及 XPD 具有解旋酶活性,是转录因子 TFIIH 的亚单位,完整的 TFIIH 是修复因子,能被 XPA 募集到损伤部位,XPG 及 XPF 执行插入功能,XPG 插入受损 DNA 的 3'端,XPF 插入 5'端,插入后,至少切除核酸酶的亚单位保留与 DNA 结合,该酶易于与增殖细胞核抗原(PCNA)结合,后者能切除寡聚体,并使切除核酸酶的亚单位解离,切除后的裂隙由新合成链填补。另外,有人认为,ERCC1/ERCC4/ERCC11 在定位内切酶活性上起作用。尽管这些机制尚不十分清楚,但是上述修复基因参与 NER 是无疑的。参入 NER 的修复基因,包括 XP 和 ERCC 的结构及功能发生改变,如突变、无表达或表达低下,都是导致基因组不稳定性直接原因。

此外,修复的异质性及修复与复制的时间关系也起重要作用。修复一般遵循以下原则:转录链优先修复;活化基因优先修复。

DNA 损伤的修复速度明显地影响那些特异基因位点的突变几率,影响特异 DNA 修复速度的因子能促进 DNA 突变的积累和基因组不稳定性形成及细胞转化。一些原癌及抑癌基因,属于在 S 早期复制的基因,在其复制前没有足够时间修复;而另一些基因,由于序列组成成份的原因,属于慢修复基因,在复制时受损部位未能修复,都可增加辐射诱发突变的敏感性,如 p53 基因中的 8 个突变热点中有 7 个是慢修复区,这些部位对突变非常敏感,因为这些位点易受损伤,且修复慢。因此, DNA 修复的有效性取决于受影响基因的序列和结构。

### 2.2 细胞周期进程调节因子的改变<sup>[8~11]</sup>

基因组 DNA 的复制受到严格的控制,其时间进程是细胞特异的,复制时间与特异基因转录活化及基因转录时细胞的分化状态相关。防止受损 DNA 被复制的机制之一是

细胞周期进程延迟机制。在正常情况下,细胞 DNA 受损后,由于细胞周期进程调控因子的作用,使受损细胞阻滞在  $G_1$  期,细胞不能顺利通过  $G_1/S$  关卡进入 S 期,有足够的时间进行修复。细胞周期调控因子包括周期素 (cyclin) 周期素依赖性激酶 (CDKs) 及其抑制因子 p15 p16 p21 p27 等,肿瘤抑制基因 p53 Rb 在这一过程中也起重要作用。cyclins 及 CDKs 能促使细胞按顺序通过细胞周期, cyclinD-CDK4 和 cyclinD-CDK6 复合物促使细胞在  $G_1$  期的进程; cyclinE-CDK2 及 cyclinA-CDK2 对细胞通过  $G_1/S$  关卡起作用, cyclinA 和 cyclinB 及 p34<sup>cdc2</sup> 控制细胞由  $G_2$  向 M 期过渡,是  $G_2/M$  关卡的调控因子。有四种 CDK 抑制蛋白,即 p21 p15 p16 和 p27,这些 CDKs 的抑制剂在 S 期起下调作用,由于 p21 的启动子区域有与 p53 的结合点, DNA 损伤后激活 p53,促进 p21 转录,继而抑制 cyclinD-CDK4 和 cyclinE-CDK2 的表达,延迟细胞进入 S 期,如果正常细胞周期延迟机制不能被激活,或参与细胞周期调控机制的因子发生改变,受损 DNA 可能被错误复制。总之,细胞逃逸正常细胞周期调节作用可由几种因子协同完成,如周期素过度表达,编码 CDK 抑制蛋白的基因表达低下或丧失,  $G_1$  期延迟机制丧失,细胞顺利通过  $G_1/S$  关卡,受损的 DNA 将被错误地复制下来。

### 2.3 肿瘤抑制基因的影响<sup>[12-16]</sup>

肿瘤抑制基因,包括 Rb 及 p53,在基因组不稳定性形成过程中起重要作用。细胞周期依赖于 Rb 蛋白的磷酸化状态,Rb 在  $G_1$  早期处于低磷酸化状态,在  $G_1$  晚期至 S 早期处于磷酸化状态,在 S 晚期则是高度磷酸化状态。磷酸化的 Rb 促进细胞周期进程,Rb 的磷酸化异常可能使  $G_1$  期细胞周期进程缩短。

p53 的功能很复杂,与电离辐射有关的作用是 p53 参与细胞周期进程的调控,当细

胞 DNA 受电离辐射损伤后, WTP53 激活其下游的 CDKs 抑制蛋白 p21,抑制 cyclins 的表达,因此, cyclinD-CDK4 和 cyclinD-CDK6 以及 cyclinE-CDK2 和 cyclinA-CDK2 发挥  $G_1$  期延迟作用,阻止细胞通过  $G_1/S$  关卡,使受损的细胞 DNA 得以修复。当 p53 基因发生突变或表达低下时,不能激活 CDKs 的抑制蛋白 p21,  $G_1$  期延迟机制及  $G_1/S$  关卡阻滞机制丧失,受损细胞 DNA 顺利通过  $G_1/S$  关卡而被复制,促使基因组不稳定性形成和稳定性突变的积累。此外, WTP53 在辐射损伤后能诱导细胞凋亡, p53 诱导细胞凋亡的功能丧失,受损细胞增加,癌变几率也增加。p15 p16 p27 有与 p21 类似的功能,但激活机制不同。p53 的编码下游蛋白 p21 p16 p15 及 p27 基因突变或异常,也是导致基因组不稳定性的重要原因。

### 2.4 原癌基因的改变<sup>[17-18]</sup>

细胞增殖不仅是恶性表型的启动所需要,而且也是细胞连续性基因改变的积累所需要,正常细胞原癌基因的表达与细胞增殖相关。原癌基因表达产物起着生长因子、细胞表面受体、膜相关 G 蛋白、胞浆调节因子及核转录因子的作用。细胞原癌基因的直接突变,伴随着肿瘤抑制基因的突变,使细胞固定在失控的增殖状态。细胞增殖增高了受损细胞 DNA 突变的几率,这是由于不适当的 DNA 复制的结果,细胞增殖和正常调节机制的丧失导致基因组不稳定性形成,稳定性基因组 DNA 突变达到临界值便会发生明显的恶性转化。

### 3 结束语

不同基因产物的相互作用对复杂的细胞过程,如细胞增殖、分化及死亡的正常调节是必需的。导致肿瘤形成的正常细胞恶性转化需要包括原癌基因及抑癌基因在内多基因分子改变。细胞内多种突变的积累可能与基因组不稳定性为特征的细胞癌前表型表达相

关。基因组不稳定性的获得可通过几种不同的途径完成,如修复复制机制及细胞周期调控机制的改变等,与这些细胞过程任何相关的基因突变引起异常蛋白产生,可能导致失控的细胞增殖和恶性转化。然而,在大多数情况下,参与这些机制的分子是交互出现的,这表明参与基因组不稳定性形成的不同细胞过程是相互影响的,单一细胞过程的改变会明显地冲击其它细胞过程的正常功能,导致细胞过程平衡紊乱。

### 参 考 文 献

- 1 Coleman WB et al. Clin Chem, 1995; 4(5): 644
- 2 Coleman CN et al. Oncology, 1996; 10(3): 399
- 3 Ames BN et al. Environ Health Perspect(Suppl. 1), 1993; 101: 35

- 4 Weeda G et al. Bioessays, 1993; 15: 249
- 5 Sancar A. Science, 1994; 266: 1954
- 6 Hanawalt PC et al. Science, 1994; 266: 1957
- 7 Fritzell JM et al. Cancer Res, 1997; 57: 5145
- 8 Hartwell C et al. Cell, 1992; 7: 543
- 9 Weinert T et al. Semin Cancer Res, 1994; 64: 25
- 10 Castan MB et al. Environ Health Respect(Suppl. 1), 1993; 101: 55
- 11 Deng D et al. Cell, 1995; 82: 675
- 12 Wang JY et al. Adv Cancer Res, 1994; 64: 25
- 13 Livingstone LR et al. Cell, 1992; 7: 923
- 14 Khon SH et al. Cancer Res, 1998; 58: 396
- 15 Poewll SN et al. Cancer Res, 1995; 55: 1643
- 16 Stewart N et al. Oncology, 1995; 10: 109
- 17 Anderson MW et al. Environ Health Respect(Suppl. 1), 1992; 29: 13
- 18 Anderson SA. Science, 1991; 245: 1146

(收稿日期: 1998-11-05)

## 氡及其子体的致癌、致突变效应

苏州医学院环境卫生教研室(苏州, 215007) 王 静综述 杜泽吉 童 建审核

**摘 要:** 氡及其子体占本底水平辐射源所致人均年有效剂量的 50% (1.2mSv)。本文从人群辐射流行病学、整体动物实验、细胞遗传学、基因突变几个方面的研究和多因素的复合作用等,对氡及其子体的致癌效应及致突变效应加以综述。

**关键词:** 氡及其子体 肿瘤 癌基因 基因突变

天然放射性元素铀、镭广泛地存在于自然界的土壤和岩石中,由于镭的衰变所形成的放射性气体( $^{222}\text{Rn}$ )通过岩石裂缝、土壤间隙不断向空气中释放,成为人类本底辐射的重要来源,根据 UNSCEAR 的 1993 年报告书,人均年有效剂量当量为 2.4mSv,其中氡和氡子体的辐射造成的剂量贡献为 1.2mSv,占一半。从剂量学的观点来考虑,氡的短寿命子体( $^{218}\text{Po}$   $^{214}\text{Pb}$   $^{214}\text{Bi}$   $^{214}\text{Po}$ )所释放的  $\alpha$  射线是造成人体内照射剂量的最主要部分。对人群造成危害的氡来源主要有以下几个方面:① 房屋地基及周围土壤逸出的氡;② 饮用水中的氡;③ 生活用燃料中的氡;④ 建筑材料中镭蜕变的氡等。

关于氡的水平调查、来源、迁移机制等已有多篇报道,现就氡及其子体诱发生物学效应,从整体、细胞、基因水平等方面作一个比较系统的综述。

### 1 人群流行病学研究

氡辐射诱发肺癌危险已被铀矿及其他矿的矿工流行病学研究结果所证实。从 1956 年起,人们注意到居室氡的潜在危害,认识到对肺有放射性损伤的是氡的子体,而不是氡本身。吸入氡及其子体对人体的危害主要是引发肺癌。国际癌症研究机构(IARC)已将氡及其子体划归为 I 类致癌因子。据估算,由于吸入氡及其子体,在美国每年可导致新发生肺